



Resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad del Evusheld (AZD7442): combinación de tixagevimab (AZD8895) + cilgavimab (AZD1061) para el tratamiento de la COVID-19

Centro de Evaluación de Evidencia para las Decisiones en Salud- CEEDS

Instituto Global de Excelencia Clínica

Presidencia de salud e innovación



Contenido

1. PREGUNTA:	2
1.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN-PICOT.....	2
2. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA	2
3. METODOLOGÍA.....	3
3.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	3
3.1.2. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	3
3.1.3. TAMIZACIÓN, SELECCIÓN Y EXTRACCIÓN.....	4
4. RESULTADOS.....	4
4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA, TAMIZACIÓN Y SELECCIÓN	4
4.2. SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA.....	4
5. CONCLUSIONES	7
6. CONSIDERACIONES ADICIONALES.....	7
ANEXO 1. REPORTES DE BÚSQUEDA DE EVIDENCIA EN BASES ELECTRÓNICAS DE DATOS.....	10
ANEXO 2. DIAGRAMA PRISMA: FLUJO DE LA BÚSQUEDA, TAMIZACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.	11

Título	Resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad del Evusheld (AZD7442): combinación de tixagevimab (AZD8895) + cilgavimab (AZD1061) para el tratamiento del COVID-19
Código de Identificación	17012022LM
Área Solicitante	Sanitas USA
Fecha de solicitud	13012022
Fecha de Respuesta	18012022

1. Pregunta:

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad del Evusheld (AZD7442): combinación de tixagevimab (AZD8895) + cilgavimab (AZD1061) para el tratamiento del COVID-19?

1.1. Pregunta de investigación-PICOT

Población	Participantes con mayor riesgo de respuesta inadecuada a la inmunización activa
Intervención	Evusheld (AZD7442): combinación de tixagevimab (AZD8895) + cilgavimab (AZD1061)
Comparador(es)	Placebo
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Efectividad ✓ Seguridad

2. Descripción de la tecnología

Este fármaco experimental se basa, al igual que otros empleados ya en el tratamiento de la covid-19, en anticuerpos monoclonales, los cuales son proteínas fabricadas en laboratorio que imitan la capacidad del sistema inmunitario para combatir patógenos nocivos como los virus. Tixagevimab y cilgavimab son anticuerpos monoclonales de acción prolongada que están específicamente dirigidos contra la proteína espiga del SARS-CoV-2, diseñados para bloquear la unión y entrada del virus en las células humanas. Tixagevimab y cilgavimab se unen a sitios diferentes que no se superponen en la proteína de pico del virus. AZD7442 es una combinación de dos anticuerpos de acción prolongada (LAAB), tixagevimab y cilgavimab, ambos derivados de linfocitos B derivados de pacientes que se recuperaron de la infección por SARS-CoV-2. Los anticuerpos monoclonales humanos fueron desarrollados por el Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee, y AstraZeneca obtuvo la licencia en junio de 2020.

La FDA de los EE. UU, el día 8 de diciembre de 2021 emitió una autorización de uso de emergencia (EUA) para Evusheld de AstraZeneca (tixagevimab empaquetado conjuntamente con cilgavimab) para la profilaxis previa a la exposición (prevención) de COVID-19 en ciertos adultos y personas pediátricas (≥12 años y que pesan al menos 40 kilogramos). El producto solo está autorizado para aquellas

personas que actualmente no están infectadas con el virus SARS-CoV-2 y que no han estado expuestas recientemente a una persona infectada con SARS-CoV-2(5).

La autorización también requiere que las personas tengan:

- ✓ Sistemas inmunitarios comprometidos de moderados a graves debido a una afección médica o debido a la toma de medicamentos o tratamientos inmunosupresores y es posible que no generen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacunación contra el COVID-19 o
- ✓ Antecedentes de reacciones adversas graves a una vacuna contra el COVID-19 y/o sus componentes, por lo que no se recomienda la vacunación contra el COVID-19.

3. Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2021)

3.1. Criterios de elegibilidad

3.1.1. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a ensayos clínicos aleatorizados (ECAS). La búsqueda se realizó en la siguiente base de datos: PubMed, adicionalmente se realizó una búsqueda libre en Google Scholar y en el registro de clinical trials.

3.1.2. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 15 enero de 2022, de estudios/reporte que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población, intervención, comparación, desenlaces según la pregunta PICOT.
- Estudios: ECAS
- Formato de publicación: reportes parciales o completos de ECAS
- Estado de publicación: resultados estudios publicados en revistas indexadas, en prensa o literatura gris.
- Reporte de resultados: estudios que informaran los desenlaces de interés y que fuesen atribuibles a la comparación de interés.

La búsqueda incluyó los siguientes términos: "AZD7442", "tixagevimab", "azd8895", "AZD1061", "Evusheld" y "COVID-19" presentes en el título o el resumen del artículo/reporte. Las sintaxis de búsqueda utilizada se pueden encontrar en el **Anexo 1**. No se usaron filtros específicos. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**.

3.1.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de estudios, para esto la revisora verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad mediante la lectura de cada publicación en texto completo.

La revisora realizó la extracción de las estimaciones del efecto para la comparación y desenlaces, a partir de lo reportado en los artículos/informes seleccionados para la síntesis. Los hallazgos se resumieron de forma narrativa, que incluyen la interpretación de la significancia estadística de los efectos reportados.

4. Resultados

4.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia para esta revisión rápida. A través de la búsqueda en la base de datos de pubmed y las otras fuentes, se detectaron 17 títulos, de los cuales se incluyeron 5 documentos/fuentes en la presente revisión: tres registros de ECA(1–3), un informe de AztraZeneca(4) y un informe de la FDA(5).

4.2. Síntesis de la evidencia

PROVENT es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de fase III que evalúa la seguridad y la eficacia de una dosis única de 300 mg IM de AZD7442 en comparación con un placebo para la prevención de la COVID-19 en participantes para la profilaxis previa a la exposición del COVID-19 sintomático, con inclusión específica de participantes de alto riesgo e inmunocomprometidos. El ensayo se llevó a cabo en 87 sitios de EE. UU., Reino Unido, España, Francia y Bélgica. Se aleatorizaron 5197 participantes en una proporción de 2:1 para recibir una dosis IM única de 300 mg de AZD7442 (n = 3460) o un placebo de solución salina (n = 1737). Aproximadamente el 43% de los participantes tenían 60 años o más. Además, más del 75 % tenía comorbilidades iniciales y otras características asociadas con un mayor riesgo de COVID-19 grave en caso de que se infectaran, incluidos aquellos con enfermedades inmunosupresoras o que tomaban medicamentos inmunosupresores, diabetes, obesidad grave o enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica y enfermedad hepática crónica. Aproximadamente el 73 % eran blancos/caucásicos, el 17 % negros/afroamericanos y el 3 % asiáticos. Aproximadamente el 15% de los participantes eran hispanos(1,4,5).

TORM CHASER es un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evalúa la seguridad y la eficacia de una dosis única de AZD7442 en comparación con el placebo para la prevención de COVID-19 sintomática. Aproximadamente 100 sitios participan en este

estudio. Los sujetos eran adultos ≥ 18 años con exposición potencial, dentro de los 8 días, a un individuo identificado con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, sintomáticos o asintomáticos. Se aleatorizaron aproximadamente 1131 sujetos en una proporción de 2:1 para recibir una dosis única de 300 mg de AZD7442 (n =749) o placebo de solución salina (n= 372) en el día 1. Después administración de la dosis de AZD7442 o placebo, los participantes se siguieron hasta el día 457(2,4,5).

TACKLE es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de fase III que evalúa la seguridad y la eficacia de una dosis única de 600 mg IM de AZD7442 en comparación con un placebo para el tratamiento ambulatorio de COVID-19 (valorar la reducción significativa del riesgo de progresión a covid-19 grave o muerte, en comparación con placebo, en pacientes no hospitalizados con covid-19 sintomática leve a moderada). El ensayo se llevó a cabo en 96 sitios en Brasil, República Checa, Alemania, Hungría, Italia, Japón, México, Polonia, Federación Rusa, España, Ucrania, Reino Unido y Estados Unidos. 903 participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir AZD7442 (n = 452) o placebo de solución salina (n = 451). Los participantes eran adultos de 18 años o más que no estaban hospitalizados con COVID-19 de leve a moderado y sintomáticos durante siete días o menos. Los participantes tenían una infección documentada por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, según lo determinado por una prueba molecular (antígeno o ácido nucleico) de cualquier muestra del tracto respiratorio recolectada no más de tres días antes al día uno. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la combinación de COVID-19 grave o muerte por cualquier causa hasta el día 29. Seguimiento de los participantes durante 15 meses. Aproximadamente el 13% de los participantes tenían 65 años o más. Además, el 90 % tenía comorbilidades iniciales y otras características que los ponen en alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluidos cáncer, diabetes, obesidad, enfermedad pulmonar crónica o asma, enfermedad cardiovascular o inmunosupresión. Aproximadamente el 62 % eran blancos/caucásicos, el 4 % negros/afroamericanos, el 6 % asiáticos y el 24 % indígenas americanos o nativos de Alaska. Aproximadamente el 52% de los participantes eran hispanos/latinos(3–5).

- ✓ **Ensayos clínicos en curso (datos no publicados formalmente ni revisados por pares)**
 - Eficacia, seguridad y nivel de evidencia

En el análisis principal del ensayo de PROVENT, el porcentaje de sujetos con enfermedad sintomática positiva para SARS-CoV-2 RT-PCR fue 8/3441 (0,2 %) en el brazo de AZD7442 frente a 17/1731 (1,0 %) en el brazo de placebo, es decir una reducción del riesgo relativo del 76,7% (IC 95%: 46,1% a 90,0%), $p < 0,001$, de desarrollar COVID-19 en los participantes que recibieron Evusheld en comparación con los que recibieron placebo y cuando se aplica tres días posteriores del inicio de los síntomas reduce el riesgo de enfermedad grave o muerte en un 88% (IC 95%: 66% a 91%) (11/3441, 0,3 % en el brazo de AZD7442 frente a 31/1731, 1,8 % en el brazo de placebo). En análisis adicionales, la reducción del riesgo de desarrollar COVID-19 se mantuvo para los beneficiarios de Evusheld durante seis meses. Los posibles efectos secundarios de Evusheld incluyen: reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxia), sangrado en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, fatiga y tos (Tabla 1). Eventos adversos cardíacos graves (como infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca) fueron más

frecuentes 22/3461 (0.64%) después de recibir Evusheld en comparación con el placebo 3/1736 (0.17%). Todos estos participantes tenían factores de riesgo de enfermedad cardíaca o antecedentes de enfermedad cardiovascular antes de participar en el ensayo clínico. No está claro si Evusheld causó estos eventos adversos. Los participantes continuarán en seguimiento durante 15 meses. El nivel de evidencia evaluado para los desenlaces principales fue según GRADE muy bajo (Ver observaciones Tabla GRADE 3).

Para el ensayo de TORM CHASER el desenlace principal fue el porcentaje de sujetos con enfermedad sintomática positiva para SARS CoV-2 RT-PCR. Este porcentaje fue más bajo en el brazo de AZD7442 23/749 (3.1%) versus el brazo de placebo 17/372 (4,6%). La reducción del riesgo relativo asociado con el uso de AZD7442 versus placebo fue del 33,3 % (IC 95 %: -25,9 % a 64,7 %, $p=0,212$.) y no fue estadísticamente significativo. Los resultados de eficacia primaria por subgrupo muestran el estado de SARS-CoV-2 RT-PCR en la variable inicial, que AZD7442 redujo el riesgo de desarrollar COVID-19 en un 73,2 % (IC del 95 %: 27,1% a 90,1%) en sujetos que estaban con RT-PCR negativo en el momento de la dosificación en comparación con el placebo. En sujetos que fueron SARS-CoV-2 RT-PCR positivos al inicio, esta reducción del riesgo no se presentó (AZD7442 17/34, placebo 6/14, -49.2% (-373.3 a 53.0). La frecuencia de eventos adversos fue del 22% para el grupo que recibió AZD7442 frente al grupo placebo que fue del 30% (Tabla 1). Los participantes continuarán en seguimiento durante 15 meses. El nivel de evidencia evaluado para los desenlaces principales fue según GRADE muy bajo (Ver observaciones Tabla GRADE 4).

Un análisis exploratorio del ensayo de tratamiento ambulatorio TACKLE, en pacientes con COVID-19 de leve a moderado, mostró que una dosis IM de 600 mg de AZD7442 (18/ 407) redujo el riesgo de desarrollar COVID-19 grave o muerte (por cualquier causa) en un 50% (IC 95 %: 29 % a 86%) en comparación con a placebo (37/415) en pacientes que habían estado sintomáticos durante tres días o menos en el momento del tratamiento. En un análisis pre especificado de participantes que recibieron tratamiento dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas, AZD7442 redujo el riesgo de desarrollar COVID-19 grave o muerte (por cualquier causa) en un 67 % en comparación con el placebo, con nueve eventos en el brazo de AZD7442 (9/ 253) y 27 en el brazo de placebo (27/251) (IC 95 %: 31% a 84%) (No se encontraron datos publicados con respecto a eventos adversos para este ensayo). Los participantes continuarán en seguimiento durante 15 meses. El nivel de evidencia evaluado para los desenlaces principales fue según GRADE muy bajo (Ver observaciones Tabla GRADE 5).

Tabla 1. Características generales de los ECAS fase III identificados

Estudio/ECA	Participantes	Diseño	Criterios de inclusión	Desenlace /observaciones
PROVENT (D8550C00002) NCT04625725 Fecha real de inicio del estudio: 21 de noviembre de 2020 Fecha estimada de finalización del estudio: 29 de junio de 2022	5197 adultos sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2	Ensayo fase III aleatorizado (2:1) doble ciego controlado con placebo. Régimen: administración IM única: 300 mg IM AZD7442 o placebo	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 años al momento de firmar el consentimiento informado • Paciente que puede beneficiarse de la inmunización pasiva con anticuerpos • Medicamento estable • Resultado negativo de la prueba de serología de SARS-CoV-2 en el punto de atención en la selección • Anticonceptivo usado por mujeres en edad fértil, condón usado por hombres 	Efectividad: Evaluaciones al día 457, pero desenlace primario evaluado al día 183 (Incidencia de COVID-19). <u>(Una vez que las vacunas contra el COVID-19 estuvieron disponibles, los participantes podían optar por no ser cegados y recibir la vacuna. Solo se incluyeron en el análisis los criterios de valoración primarios que ocurrieron antes del desenmascaramiento o la recepción de la vacuna, lo que resultó en una mediana de seguimiento de 83 días.)</u> Seguridad: Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de una dosis única IM de AZD7442 en comparación con el placebo
STORM CHASER (D8850C00003) NCT04625972 Fecha real de inicio del estudio: 2 de diciembre de 2020 Fecha estimada de finalización del estudio: 19 de junio de 2022	1121 asintomático adultos con exposición potencial dentro de los 8 días de dentro de los 8 días, a un individuo específico con infección por SARS-COV-2 confirmada por laboratorio, sintomática o asintomática	Ensayo fase III aleatorizado (2:1) doble ciego controlado con placebo. Régimen: administración IM única: 300 mg IM AZD7442 o placebo	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 años al momento de firmar el consentimiento informado • Adultos con exposición potencial, dentro de los 8 días, a un individuo específico identificado con infección por SARS-COV-2 confirmada por laboratorio, sintomática o asintomática • Los participantes no deben haber tenido síntomas de COVID-19 dentro de los 10 días posteriores a la dosificación • Resultado negativo de la prueba de serología de SARS-CoV-2 en el punto de atención en la selección • Anticoncepción utilizada por mujeres en edad fértil, condón por hombres 	Evaluaciones al día 457, pero desenlace primario evaluado al día 183. (Incidencia de COVID-19) <u>(Para la fecha de corte cuando presentaron estos resultados, ningún sujeto había completado el estudio y la media la duración desde la primera dosis de AZD7442 o placebo hasta el análisis primario fue de aproximadamente 52 días en cada grupo de estudio)</u> Seguridad: Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de una dosis única IM de AZD7442 en comparación con el placebo

<p>TACKLE NCT04723394 Fecha real de inicio del estudio: 28 de enero de 2021 Fecha estimada de finalización del estudio: 21 de octubre de 2022</p>	<p>903 adultos de 18 años o más que no estaban hospitalizados con COVID-19 de leve a moderado y sintomáticos durante siete días o menos. Los participantes tenían una infección documentada por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio.</p>	<p>Ensayo fase III aleatorizado (1:1) doble ciego controlado con placebo. Régimen: administración IM única: 600 mg IM AZD7442 o placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 años al momento de firmar el consentimiento informado • Infección documentada por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, según lo determinado por una prueba molecular (antígeno o ácido nucleico) de cualquier muestra del tracto respiratorio (p. ej., orofaríngea, NP o hisopo nasal o saliva) recolectada ≤ 3 días antes al Día 1. • Puntuación de la escala de progresión clínica de la OMS > 1 y < 4. • Anticoncepción utilizada por mujeres en edad fértil, condón por hombres 	<p>El desenlace principal de valoración de la eficacia fue la combinación de COVID-19 grave o muerte por cualquier causa hasta el día 29.</p> <p>Seguridad: Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de una dosis única IM de AZD7442 en comparación con el placebo Seguimiento durante 15 meses.</p>
---	--	--	---	--

Tabla 2. resumen de eventos adversos

Eventos Adversos (EA), n (%)	PROVENT		STORM CHASER	
	AZD7442 (N=3461)	Placebo (N=1736)	AZD7442 (N=749)	Placebo (N=372)
algún EA	1221(35%)	593(34%)	162(22%)	111(30%)
EA relacionado al tratamiento	286(8%)	116(7%)	37(5%)	22(6%)
Algún grado 3 o +	73(2%)	33(2%)	8(1%)	6(2%)
Evento Adverso Serio (EAS)	50(1%)	23(1%)	5(<1%)	3 (<1%)
EA de especial interés con desenlace de muerte.	4 (<1%)	4(<1%)	0	0
EA de especial interés	93(3%)	37(2%)	4(<1%)	5 (1%)
EA de especial interés relacionado con el tratamiento de estudio	87(3%)	37(2%)	3 (<1%)	5(1%)

Tabla GRADE 3. ECA PROVENT

Pregunta: AZD7442 comparado con placebo para prevenir (profilaxis) en pacientes adultos (>18 años) con resultado negativo de la prueba de serología de SARS-CoV-2 en el punto de atención en la selección

Configuración: Ambulatorio

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	AZD7442	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infección por SARS-CoV-2 sintomática confirmada por RT-PCR que ocurrió antes del desenmascaramiento o la vacunación de participantes en el estudio												
1	ensayos aleatorios	muy serio _{a,b,c}	no es serio	serio ^d	no es serio	ninguno	8/3441 (0.2%)	17/1731 (1.0%)	RR 0.24 (0.10 a 0.55)	1 menos por 100 (de 1 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Algún evento adverso												
1	ensayos aleatorios	muy serio _{a,b,c,e}	no es serio	serio ^f	serio ^g	ninguno	1221/3461 (35.3%)	593/1736 (34.2%)	RR 1.03 (0.95 a 1.12)	1 más por 100 (de 2 menos a 4 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	AZD7442	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- La mediana del tiempo de seguimiento durante el ensayo PROVENT fue de 83 días; por lo tanto, la duración a largo plazo de la protección no está bien definida.
- En el registro de Clinical trials no existe un protocolo de análisis de los datos que pueda ser consultado. No es claro cuáles fueron los análisis pre especificados para el estudio.
- Los datos reportados han sido por la misma farmacéutica, estos no han sido evaluados por revisores pares externos, ni han sido publicados a la fecha en revistas indexadas.
- Las estimaciones pueden cambiar a lo largo de un seguimiento más prolongado. Los participantes incluidos pueden no representar a toda la población que puede beneficiarse de la inmunización pasiva con anticuerpos, ejemplo: Tixagevimab más cilgavimab está autorizado para su uso como PrEP para una población que no estuvo bien representada en el ensayo PROVENT (es decir, una proporción muy pequeña de los participantes en el ensayo estaban inmunocomprometidos 15/3441 (0.4%) para el grupo intervención frente a 9/1731 (5.0%) del grupo placebo)).
- Durante el período de informe de EA, aproximadamente el 30 % de los sujetos no fueron cegados en cada grupo de tratamiento, y aproximadamente el 12 % de los que recibieron AZD7442 y el 31 % de los que recibieron placebo recibieron la vacuna COVID-19 (el desenmascaramiento y la vacunación fueron eventos de censura para los análisis de eficacia, pero no los análisis de seguridad).
- Las estimaciones pueden cambiar a lo largo de un seguimiento más prolongado
- Los límites del intervalo de confianza incluyen un aumento o reducción del efecto.

Tabla GRADE 4. STORM CHASER

Pregunta: AZD7442 comparado con placebo para pacientes adultos (> 18 años) con exposición potencial dentro de los 8 días de dentro de los 8 días, a un individuo específico identificado con infección por SARS-COV-2 confirmada por laboratorio, sintomática o asintomática

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	AZD7442	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Incidencia de COVID-19 posterior a la exposición de AZD7442 o placebo (PCR positiva, enfermedad sintomática)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,b,c}	no es serio	serio ^d	muy serio ^e	ninguno	23/749 (3.1%)	17/372 (4.6%)	RR 0.67 (0.36 a 1.24)	2 menos por 100 (de 3 menos a 1 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
---	--------------------	----------------------------	-------------	--------------------	------------------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	---	------------------	---------

Algún evento adverso

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	AZD7442	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio b,c,f	no es serio	serio ^d	no es serio	ninguno	162/749 (21.6%)	111/372 (29.8%)	RR 0.72 (0.59 a 0.89)	8 menos por 100 (de 12 menos a 3 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. La mediana del tiempo de seguimiento durante el ensay fue de 83 días; por lo tanto, la duración a largo plazo de la protección no está bien definida.
- b. En el registro de Clinical trials no existe un protocolo de análisis de los datos que pueda ser consultado. No es claro cuáles fueron los análisis pre especificados para el estudio.
- c. Para la fecha de corte cuando presentaron estos resultados, ningún sujeto había completado el estudio y la media la duración desde la primera dosis de AZD7442 o placebo hasta el análisis primario fue de aproximadamente 52 días en cada grupo de estudio
- d. Las estimaciones pueden cambiar a lo largo de un seguimiento más prolongado
- e. Los límites del intervalo de confianza incluyen un aumento o reducción del efecto.
- f. Desenmascaramiento: durante el período del informe de EA, el 8 % y el 14 % de los que recibieron AZD7442 y los receptores de placebo no fueron cegados, y el 3% y el 13% de los que recibieron AZD7442 y los receptores de placebo recibieron la vacuna COVID-19.

Tabla GRADE 5. TACKLE

Pregunta: AZD7442 comparado con placebo para adultos de 18 años o más que no estaban hospitalizados con COVID-19 de leve a moderado y sintomáticos durante siete días o menos.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	AZD7442	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eficacia del AZD7442 en términos de reducción significativa del riesgo de progresión a covid-19 grave o muerte, en comparación con placebo, en pacientes no hospitalizados con covid-19 sintomática leve a moderada.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	AZD7442	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,b}	no es serio	muy serio ^c	no es serio	ninguno	18/407 (4.4%)	37/415 (8.9%)	RR 0.50 (0.29 a 0.86)	4 menos por 100 (de 6 menos a 1 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Eventos adversos

1	ensayos aleatorios	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	CRÍTICO
---	--------------------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. En el registro de Clinical trials no existe un protocolo de análisis de los datos que pueda ser consultado. No es claro cuáles fueron los análisis pre especificados para el estudio.
 b. Los datos reportados han sido por la misma farmacéutica, estos no han sido evaluados por revisores pares externos, ni han sido publicados a la fecha en revistas indexadas.
 c. Las estimaciones pueden cambiar a lo largo de un seguimiento más prolongado

5. Conclusiones

La información disponible sobre Evusheld (AZD7442) se basan en datos aportados por AstraZeneca mediante notas de prensa y datos proporcionados por la misma compañía a la FDA, hasta el momento, no existen evidencias publicadas en revistas científicas indexadas revisadas por pares. De acuerdo con lo anterior falta por conocer datos más exhaustivos de la eficacia y seguridad de este fármaco experimental, por tanto, los resultados conocidos hasta la fecha deben ser analizados con cautela:

- ✓ El ensayo clínico PROVENT muestra un beneficio del tratamiento con AZD7442 para profilaxis previa a la exposición
- ✓ El ensayo STORM CHASER no demuestra un beneficio del tratamiento con AZD7442 para la profilaxis posterior a la exposición o el tratamiento de infección asintomática
- ✓ El ensayo clínico de fase III TACKLE muestra una reducción estadísticamente significativa de covid-19 grave o muerte por parte del fármaco experimental AZD7442 en comparación con placebo, en pacientes no hospitalizados con enfermedad sintomática leve o moderada.

La evaluación del nivel de certeza de la evidencia fue muy baja para los desenlaces principales evaluados en los ECAS PROVENT, STORM CHASER y TACKLE, (ver tablas GRADE). Sin embargo, hasta la fecha no se puede establecer resultados concluyentes en cuanto al nivel de certeza de la evidencia debido a que no se han publicado los resultados finales de estos ECAS en revistas científicas. Se necesitan más estudios y datos a largo plazo de los ECAS existentes para confirmar o refutar estos hallazgos iniciales, y adicionalmente, para entender cómo la aparición de variantes del SARS-CoV-2 podría afectar a la efectividad de estos anticuerpos monoclonales neutralizantes del SARS-CoV-2.

6. Consideraciones adicionales

Con base en la revisión de la FDA de la totalidad de la evidencia científica disponible (ensayo PROVENT), la agencia ha determinado que es razonable creer que Evusheld puede ser efectivo para su uso de emergencia como prevención previa a la exposición en ciertos adultos y personas pediátricas (12 años y mayores que pesan al menos 40 kilogramos) (5).



La agencia también ha determinado que los beneficios conocidos y potenciales de Evusheld, cuando se usa de acuerdo con los términos y condiciones de la autorización, superan los riesgos conocidos y potenciales del producto. No existen alternativas adecuadas, aprobadas y disponibles a Evusheld para la prevención previa a la exposición al COVID-19 en la población autorizada(5).

Evusheld no está autorizado para su uso de emergencia en los siguientes escenarios(5):

- Para el tratamiento de COVID-19, o para la profilaxis posterior a la exposición de COVID-19 en personas que han estado expuestas a alguien infectado con SARS-CoV-2.
- Individuos para quienes la vacuna contra el COVID-19 es recomendado, incluidas las personas con un compromiso inmunitario de moderado a grave que pueden beneficiarse de la vacunación contra el COVID-19.

Citar como

Morón L. Resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad del Evusheld (AZD7442): combinación de tixagevimab (AZD8895) + cilgavimab (AZD1061) para el tratamiento de la COVID-19. Instituto Global de Excelencia Clínica. CEEDs. Enero 2022

Revisado:

Equipo metodológico CEEDs
Nancy Yomayusa.

Traducción:

Ilich de la Hoz



Bibliografia

1. ClinicalTrials.gov. Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adult. (PROVENT) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625725>
2. ClinicalTrials.gov. Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Post- Exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults (STORM CHASER) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625972>
3. ClinicalTrials.gov. Phase III Study of AZD7442 for Treatment of COVID-19 in Outpatient Adults (TACKLE) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04723394>
4. AstraZeneca. Evusheld long-acting antibody combination retains neutralising activity against Omicron variant in independent FDA study [Internet]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/evusheld-long-acting-antibody-combination-retains-neutralising-activity-against-omicron-variant-in-independent-fda-study.html>
5. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization (EUA) for EVUSHELD (Tixagevimab 150 mg and Cilgavimab 150 mg injection co-packaged for intramuscular use) [Internet]. 2021. Available from: <https://www.fda.gov/media/155107/download>



Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	15/01/2022
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda	(((((AZD7442[Title/Abstract]) OR ("tixagevimab"[Title/Abstract])) OR ("azd8895"[Title/Abstract]))OR (AZD1061[Title/Abstract])) OR (Evusheld[Title/Abstract]))
Referencias identificadas	6
Tipo de búsqueda	Electrónica
Otras fuentes/búsqueda complementaria	Google Scholar, FDA, EMA, clinical trials.
Fecha de búsqueda	15/01/2021
Rango de fecha de búsqueda	2020-2022 (enero 15)
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Estrategia de búsqueda	Evusheld or AZD7442 and COVID-19
Referencias identificadas	14

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.

